

Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, А.В. ЩУЛЬКИН,  
Э.А. КЛИМЕНТОВА, А.А. ЕГОРОВ



## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АПОПТОЗА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань,

Российская Федерация

**Цель.** Оценка уровня белков апоптоза Bcl-2 и Bax до и после открытых сосудистых реконструкций и рентгенэндоваскулярных интервенций у пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

**Материал и методы.** В исследование было включено 40 пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей с III-IV стадией заболевания, которым были проведены открытые операции – группа А, и 40 пациентов, которым проводились эндоваскулярные интервенции – группа В. В сыворотке крови были подвергнуты анализу два белка апоптоза: Bax и Bcl-2 – исходно до оперативного лечения, на 1-е сутки и через 1 месяц. Референтные значения исследуемых показателей определялись у 40 здоровых добровольцев.

**Результаты.** Исходные значения белка Bax – 27,1 нг/мл ( $p < 0,001$ ) были повышены у пациентов группы А при сниженных значениях белка Bcl-2 – 4,4 нг/мл ( $p = 0,00008$ ) у пациентов группы В по сравнению со значениями здоровых добровольцев (16,5 нг/мл, 5,3 нг/мл соответственно). На 1-е сутки после вмешательств у пациентов оперативных групп наблюдалась тенденция к повышению показателя Bax до значений 35,6 нг/мл ( $p < 0,001$ ) в группе А, 25,6 нг/мл ( $p < 0,001$ ) – в группе В. К концу 1-го месяца у пациентов группы А был повышен Bax ( $p < 0,001$ ) до 28 нг/мл и снижен Bcl-2 ( $p = 0,039$ ) до 3,0 нг/мл по сравнению с исходными значениями, у пациентов группы В повышено значение только белка Bax – 23,9 нг/мл ( $p < 0,001$ ).

**Заключения.** Открытое и эндоваскулярное вмешательство на артериях нижних конечностей приводит к активации проапоптотического белка Bax на 1-е сутки после операции. Открытая реконструкция приводит к большему повышению проапоптотического потенциала в послеоперационном периоде в сравнении с эндоваскулярным вмешательством в виде повышенных значений белка Bax и сниженных значений Bcl-2 к концу первого месяца.

**Ключевые слова:** апоптоз, атеросклероз периферических артерий, белки апоптоза, Bcl-2, Bax

**Objective.** Assessment of apoptosis proteins Bcl-2 and Bax indices before and after the open vascular reconstructions and X-ray endovascular interventions in patients with the peripheral atherosclerosis of the arteries of the lower extremities.

**Methods.** The study included patients ( $n=40$ ) with the peripheral atherosclerosis of the lower extremities arteries (stage III-IV) disease who underwent open surgery – group A, and patients ( $n=40$ ) who underwent endovascular interventions – group B. Two apoptosis proteins were analyzed in blood serum: Bax and Bcl-2 initially before surgery, on the 1<sup>st</sup> day and after 1 month. The reference values of the studied parameters were determined in 40 healthy volunteers.

**Results.** Initial Bax protein index – 27.1 ng / ml ( $p < 0,001$ ) were elevated in patients of group A and reduced Bax protein – 4.4 ng / ml ( $p = 0.00008$ ) in patients of group B compared with indices of healthy volunteers (16.5 ng / ml, 5.3 ng / ml, respectively). On the 1<sup>st</sup> day after the interventions in the patients of the operative groups there was an increasing tendency for Bax index to 35.6 ng / ml ( $p < 0.001$ ) – group A, to 25.6 ng/ml ( $p < 0.001$ ) – group B. By the end of 1<sup>st</sup> month, Bax was increased to 28 ng/ml ( $p < 0.001$ ) in patients of group A and Bcl-2 was reduced to 3.0 ng / ml ( $p = 0.039$ ) compared to the initial indices; in patients of group B, only protein Bax – 23.9 ng / ml ( $p < 0.001$ ) was increased.

**Conclusion.** Open and endovascular intervention on the arteries of the lower extremities leads to the activation of the pro-apoptotic protein Bax on the 1<sup>st</sup> day after surgery. In the postoperative period the open reconstruction leads to an evaluation of the pro-apoptotic potential in comparison with endovascular intervention in the form of increasing Bax protein and reducing Bcl-2 by the end of the first month.

**Keywords:** apoptosis, peripheral arterial atherosclerosis, apoptosis proteins, Bcl-2, Bax

Novosti Khirurgii. 2021 Aug-Sep; Vol 29 (4): 420-425

The articles published under CC BY NC-ND license

Influence of Various Surgical Interventions on Vascular Wall Apoptosis

Indices in Patients with Atherosclerosis of Peripheral Arteries

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.V. Schulkin, E.A. Klimentova, A.A. Egorov



Научная новизна статьи

Впервые у пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей со III-IV стадией заболевания была изучена динамика изменений маркеров апоптоза Bcl-2 и Bax в различные сроки после

оперативных вмешательств. Было установлено, что открытое оперативное вмешательство приводит к большему повышению проапоптотического потенциала в виде повышения белка Вах на 1-е сутки и через 1 месяц при сниженных значениях Bcl-2 к концу 1-го месяца по сравнению с эндоваскулярными операциями.

#### What this paper adds

The dynamics of changes markers Bcl-2 and Bax in apoptosis at different periods after surgery has been firstly studied in patients with atherosclerosis of peripheral arteries (stage III-IV) of the lower extremities. It has been found that the open surgery leads to a sufficient evaluation of the proapoptotic potential, i.e. the increasing Bax protein index on the 1<sup>st</sup> day and by the end of 1<sup>st</sup> month with reducing Bcl-2 index by the end of 1<sup>st</sup> month compared with the endovascular intervention.

#### Введение

В настоящее время в Российской Федерации прослеживается тенденция роста оперативных вмешательств, выполняемых на магистральных артериях нижних конечностей [1]. Результаты оперативных вмешательств, как открытых, так и эндоваскулярных, поразительны, но проблемы послеоперационных осложнений остаются весьма злободневны. Рестеноз зоны реконструкции является одним из главных послеоперационных осложнений, в основе которого лежит развитие гиперплазии неоинтимы в зоне сосудистого имплантата [2, 3].

Апоптоз клеток лежит в основе процесса ремоделирования сосудистой стенки, происходящего во время развития и прогрессирования атеросклеротического поражения [4]. Согласно современным представлениям, апоптоз протекает во всех клетках атеросклеротической бляшки. Чаще всего апоптоз происходит в макрофагах, что позволяет думать об участии этих клеток в его запуске. Значение апоптоза в патогенезе атеросклероза двойственно. С одной стороны, апоптотическая гибель клеток внутри атеросклеротической бляшки ослабляет ее фиброзную покрывку, что приводит в последующем к ее разрыву. С другой стороны, из-за гибели клеток, участвующих в воспалительном ответе, уменьшается синтез металлопротеиназ, что способствует стабилизации бляшки [5].

Белки семейства Bcl-2 могут выступать как в качестве ингибитора, так и индуктора апоптоза в клетках сосудистой стенки и локализуются в митохондриальной мембране. Выделяют две подгруппы белков семейства Bcl-2. Первая подгруппа включает противоапоптотические белки, такие как Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1 и др.; белки второй подгруппы запускают апоптоз: Вах, Bak, Bad и др. [6, 7].

В многочисленных проведенных исследованиях на животных изучали содержание Bcl-2 и Вах в артериальной стенке при различных стадиях атеросклеротического поражения. На моделях с кроликами была описана повышенная экспрессия проапоптотических маркеров в нестабильных атеросклеротических бляшках

[8, 9, 10]. Полученные результаты проведенных исследований противоречивы, а у пациентов с периферическим атеросклерозом изучены недостаточно. На сегодняшний день в мировой литературе все еще недостаточно изучен вопрос, как апоптоз клеток влияет на развитие и прогрессирование атеросклероза, развитие рестеноза области оперативного вмешательства и как различные варианты операций на сосудах влияют на уровень белков апоптоза.

**Цель.** Оценить уровень белков апоптоза Bcl-2 и Вах у пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей с III-IV стадией заболевания до и после различных видов хирургического лечения.

#### Материал и методы

В исследование было включено 40 пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей с III-IV стадией заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна, которым были проведены открытые операции – группа А, и 40 пациентов, которым проводились эндоваскулярные интервенции на артериях аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов – группа В. Средний возраст пациентов группы А составил 65,3 [57,2; 73,4], количество мужчин – 35 (87,5%), средний возраст группы В 67,1 [61; 73,2] года ( $p=0,9$ ), количество мужчин 34 (85%) ( $p=0,75$ ). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Для определения референтных значений исследуемых показателей в исследование были включены 40 здоровых добровольцев. Средний возраст составил  $65,4 \pm 7,3$  года, количество мужчин – 30 (75%). Оперативные группы А и В были сопоставимы по полу ( $p=0,42$ ,  $p=0,59$  соответственно), и возрасту ( $p=0,24$ ,  $p=0,39$  соответственно) с контрольной группой.

В сыворотке крови были проанализированы два показателя апоптоза: белки Вах и Bcl-2. Образцы венозной крови у пациентов оперативных групп были взяты до, на 1-е сутки и через 1 месяц после хирургического лечения.

Через 1 и 3 месяца все пациенты проходили дуплексное сканирование (УЗДС) артерий нижних конечностей.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов групп А и В			
Стадия хронической ишемии нижних конечностей			р
Показатель, единицы измерения	Группа А	Группа В	
III ст., n (%)	18 (45%)	17 (42,5%)	0,8
IV ст., n (%)	22 ( 55%)	23 (57,5%)	
Исходная ангиографическая характеристика			
Аорто-подвздошный сегмент, n (%)	20 (50%)	12 (30%)	0,73
Бедренно-подколенный сегмент, n (%)	20 (50%)	28 (70%)	
Сопутствующая патология			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (30%)	16 (40%)	0,81
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (65%)	28 (70%)	
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	12 (30%)	16 (40%)	
р – статистически значимое отличие (p<0,05)			

р – статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ )

В сыворотке крови количество белков Bcl2 (Human Bcl-2 ELISA Kit, «Thermo Fisher Scientific», Китай) и Вах (Enzyme – Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit For Bcl-2 Associated X Protein (Вах) «Cloud – Clone Corp», Китай) определяли методом ИФА коммерческими наборами.

### Статистика

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0. В связи с отклонением от нормального распределения данных (использовался критерий Шапиро-Уилка,  $p < 0,01$ ) для дальнейшего анализа применялись непараметрические тесты. При множественных сравнениях связанных совокупностей применялся критерий Фридмана и апостериорные тесты с использованием критерия Уилкоксона, несвязанных – критерий Краскелла-Уоллиса и апостериорные тесты с использованием критерия Манна-Уитни, в качестве корреляционного использовался тест Спирмена. Во всех случаях применялась поправка Бонферрони. Критический уровень значимости –  $p < 0,05$ .

### Результаты

Через 3 месяца первичная проходимость для групп А и В составила 95% (38 пациентов) и 97,5% (39 пациентов) соответственно. По данным УЗДС артерий зоны реконструкций проходимы, гемодинамически значимых стенозов не обнаружено.

Исходные значения белка Вах ( $p < 0,001$ ) у пациентов группы А были повышены, а значения Bcl-2 снижены ( $p = 0,056$ ), но достоверно незначимо по сравнению со значениями здоровых добровольцев. На 1-е сутки произошло значимое увеличение количества Вах ( $p < 0,001$ )

на фоне неизменённых значений белка Bcl-2 ( $p = 0,874$ ) по сравнению с исходными значениями. К концу 1-го месяца после вмешательства наблюдалось снижение значений показателей Bcl-2 ( $p = 0,003$ ) и Вах ( $p < 0,001$ ) по сравнению со значениями на 1-е сутки, при этом количество Вах ( $p < 0,001$ ) оставалось повышенным, а значения Bcl-2 ( $p = 0,039$ ) сниженными по сравнению с исходными значениями (таблица 2).

У пациентов группы В исходные значения белка Bcl-2 ( $p = 0,00008$ ) были снижены, а Вах ( $p = 0,261$ ) повышен, но достоверно незначимо по сравнению со значениями здоровых добровольцев. На 1-е сутки после операции произошло повышение двух показателей апоптоза, но достоверно значимо только для Вах ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями. К концу 1-го месяца значения после значений Bcl-2 не отличались от исходных ( $p > 0,05$ ), а уровень Вах, несмотря на незначительное снижение ( $p = 0,521$ ), остался выше исходных значений ( $p < 0,001$ ) (таблица 2).

Проведенный статистический анализ выявил обратную корреляционную связь между значениями Bcl-2 и Вах через 1 месяц после хирургического лечения у пациентов группы А ( $r = -0,540$ ,  $p < 0,0001$ ) и исходными показателями у пациентов группы В ( $r = -0,554$ ,  $p < 0,0001$ ).

У пациентов группы А уровень Вах был выше такового у пациентов группы В на 1-е сутки после операции ( $p < 0,001$ ) и через 1 месяц ( $p = 0,0001$ ) при сниженном значении Bcl-2 ( $p = 0,002$ ) к концу первого месяца.

### Обсуждение

Повышение исходного уровня проапоптотического белка Вах при сниженном уровне антиапоптотического белка Bcl-2 у пациентов оперативных групп свидетельствует об активации системы апоптоза у пациентов с III и IV

Таблица 2

Динамика изменения белков Bcl-2 и Вах у пациентов групп А и В		
Показатель	Bcl-2	Вах
	Me [ Q1-Q4 ]	
	Значения группы здоровых добровольцев	
Исходные значения	5,3 [ 5,0; 5,8 ]	16,5 [ 15,3; 17,1 ]
	Значения пациентов группы А	
Исходные значения	4,9 [ 1,25; 7,08 ]	27,1 [ 22,2; 30,4 ]
Значения на 1-е сутки	5,1 [ 0,9; 9,2 ]	35,6 [ 26,7; 41,4 ]
Значения к концу 1-го месяца	3,0 [ 1,1; 5,4 ]	28 [ 23,2; 40,8 ]
	Значения пациентов группы В	
Исходные значения	4,4 [ 3,4; 4,6 ]	18,3 [ 12,8; 20,4 ]
Значения на 1-е сутки	5,2 [ 1,3; 6,3 ]	25,6 [ 19,6; 29,9 ]
Значения к концу 1-го месяца	4,4 [ 1,8; 8,2 ]	23,9 [ 15,5; 32,2 ]

стадией заболевания. Повышение количества маркеров митохондриального пути апоптоза на более поздней стадии поражения связано с сильной воспалительной реакцией в атеросклеротической бляшке, неэффективным удалением гибнущих клеток развитием последующего вторичного некроза [11, 12].

Повышение белка Вах на 1-е сутки после операции у пациентов групп А и В связано с тем, что повреждение сосудистой стенки вызывает как пролиферацию и миграцию ГМК, так и активацию белков апоптоза. Это согласуется с результатами исследований на животных моделях. L. Wan et al. [13] показали, что максимальное повышение количества маркеров апоптоза было обнаружено на 1-3-й день послеоперационного периода, тогда как маркеры пролиферации и миграции клеток достигли своих пиковых значений к концу первой недели. К концу первого месяца, несмотря на то, что произошло восстановление магистрального кровотока и наблюдалось снижение проапоптотического маркера Вах, он все равно сохранил свои повышенные значения по сравнению с исходными. На наш взгляд, необходимо дальнейшее более длительное наблюдение за данными пациентами для выявления взаимосвязей между исследуемыми маркерами и развитием рестеноза зоны вмешательства, прогрессированием атеросклероза в послеоперационном периоде.

Выявленную обратную корреляционную связь между Вах и Bcl-2 можно объяснить следующим образом: белок Bcl-2 является ингибитором апоптоза, а Вах — индуктором, который после получения соответствующего сигнала подвергается конформационным изменениям и перемещается в мембрану митохондрии и вызывает образование апоптотических телец [14].

Более высокие значения показателей белка Вах как на 1-е сутки, так и через 1 месяц на фоне сниженного количества антиапоптотического белка Bcl-2 к концу 1-го месяца доказы-

вают, что открытое вмешательство на артериях нижних конечностей наносит большую травму сосудистой стенке, чем эндоваскулярные реконструкции.

### Заключение

Открытое и эндоваскулярное вмешательства на артериях нижних конечностей приводят к активации проапоптотического белка Вах на 1-е сутки после операции. Открытая реконструкция приводит к большему повышению проапоптотического потенциала в послеоперационном периоде в сравнении с эндоваскулярным вмешательством в виде повышенных значений белка Вах и сниженных значения Bcl-2 к концу первого месяца.

### Финансирование

Работа выполнена за счет внебюджетных средств Рязанского медицинского университета.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (выписка №7 от 03.03.2020).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алесян БГ, Покровский АВ, Карапетян НГ, Ревшвили АШ. Современные тенденции развития хирургического и эндоваскулярного лечения больных с артериальной патологией. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2019;25(4):55-63. <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2019/4/5.htm>
2. Батыралиев ТА, Фетцер ДВ, Сидоренко БА,

Бодуроля Я, Докумачи Б, Беленков ЮН. Влияние дизайна стандартных металлических стентов на гиперплазию неоинтимы и рестеноз. *Кардиология*. 2014;54(2):75-78.

3. Стрельникова ЕА, Трушкина ПЮ, Суков ИЮ, Короткова НВ, Мжаванадзе НД, Деев РВ. Эндотелий in vivo и in vitro. Часть I: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры. *Наука Молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450-65. doi:10.23888/HMJ201973450-465

4. Егорова ИЭ, Бахтайрова ВИ, Суслова АИ. Молекулярные механизмы апоптоза, вовлеченные в развитие различных патологических процессов. *Инновационные Технологии в Фармации*. 2019;(6):108-14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=38363905>

5. Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard M, Bennett MR. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration. *Circ Res*. 2008 Jun 20;102(12):1529-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.175976

6. Kutuk O, Basaga H. Bcl-2 protein family: implications in vascular apoptosis and atherosclerosis. *Apoptosis*. 2006 Oct;11(10):1661-75. doi: 10.1007/s10495-006-9402-7

7. Hockings C, Alsop AE, Fennell SC, Lee EF, Fairlie WD, Dewson G, Kluck RM. Mcl-1 and Bcl-xL sequestration of Bak confers differential resistance to BH3-only proteins. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(4):721-34. doi: 10.1038/s41418-017-0010-6

8. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998 Jun 16;97(23):2307-15. doi: 10.1161/01.cir.97.23.2307

9. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation*. 1995 Jun 1;91(11):2703-11. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2703

10. Spiguel LR, Chandiwal A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res*. 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001

11. Walsh K, Smith RC, Kim HS. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture. *Circ Res*. 2000 Aug 4;87(3):184-88. doi: 10.1161/01.res.87.3.184

12. Владимирская ТЭ, Швед ИА, Демидчик ЮЕ. Соотношение экспрессии белков BCL-2 и BAX в стенке коронарных артерий, пораженных атеросклерозом. *Изв НАН Беларуси. Сер Мед Наук*. 2015;(4):51-55. [https://vestimed.belnauka.by/jour/article/view/213?locale=ru\\_RU](https://vestimed.belnauka.by/jour/article/view/213?locale=ru_RU)

13. Wan L, Dai SH, Lai SQ, Liu LQ, Wang Q, Xu H, Wang WJ, Liu JC. Apoptosis, proliferation, and morphology during vein graft remodeling in rabbits. *Genet Mol Res*. 2016 Oct 5;15(4). doi: 10.4238/gmr.15048701

14. Калинин РЕ, Сучков ИА, Климентова ЭА, Егоров АА, Поваров ВО. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Рос Мед-Биол Вестн им Акад ИП Павлова*. 2020;28(1):79-87. doi:10.23888/PAVLOVJ202028179-87

## REFERENCES

1. Alekian BG, Pokrovskii AV, Karapetian NG, Revishvili ASH. Sovremennye tendentsii razvitiia khirurgicheskogo i endovaskuliarnogo lecheniia bol'nykh s arterial'noi patologiei. *Angiologiya i Sosudistaia Khirurgiya*. 2019;25(4):55-63. <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2019/4/5.htm> (In Russ.)

2. Batyraliev TA, Fettser DV, Sidorenko BA, Boduroglu Y, Dokumaci B. Effect of design of standard metallic stents on neointimal hyperplasia and restenosis. *Kardiologiya*. 2014;54(2):75-78. (n Russ.)

3. Strel'nikova EA, Trushkina PIu, Surov Iiu, Kороткова NV, Mzhavanadze ND, Deev RV. Endothelium in vivo and in vitro. Part I: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450-65. doi:10.23888/HMJ201973450-465 (n Russ.)

4. Egorova IE, Bakhtairova VI, Suslova AI. Molecular mechanisms of apoptosis involved in the development of different pathological processes *Innovatsionnye Tenokhlogii v Farmatsii*. 2019;(6):108-14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=38363905> (n Russ.)

5. Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard M, Bennett MR. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration. *Circ Res*. 2008 Jun 20;102(12):1529-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.175976

6. Kutuk O, Basaga H. Bcl-2 protein family: implications in vascular apoptosis and atherosclerosis. *Apoptosis*. 2006 Oct;11(10):1661-75. doi: 10.1007/s10495-006-9402-7

7. Hockings C, Alsop AE, Fennell SC, Lee EF, Fairlie WD, Dewson G, Kluck RM. Mcl-1 and Bcl-xL sequestration of Bak confers differential resistance to BH3-only proteins. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(4):721-34. doi: 10.1038/s41418-017-0010-6

8. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998 Jun 16;97(23):2307-15. doi: 10.1161/01.cir.97.23.2307

9. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation*. 1995 Jun 1;91(11):2703-11. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2703

10. Spiguel LR, Chandiwal A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res*. 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001

11. Walsh K, Smith RC, Kim HS. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture. *Circ Res*. 2000 Aug 4;87(3):184-88. doi: 10.1161/01.res.87.3.184

12. Vladimirskaya TE, Shved IA, Demidchik YuE. Ratio of expression of the Bcl-2 and Bax proteins in the atherosclerotic coronary artery wall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical Series*. 2015;(4):51-55. [https://vestimed.belnauka.by/jour/article/view/213?locale=ru\\_RU](https://vestimed.belnauka.by/jour/article/view/213?locale=ru_RU) (In Russ.)

13. Wan L, Dai SH, Lai SQ, Liu LQ, Wang Q, Xu H, Wang WJ, Liu JC. Apoptosis, proliferation, and morphology during vein graft remodeling in rabbits. *Genet Mol Res*. 2016 Oct 5;15(4). doi: 10.4238/gmr.15048701

14. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., et al. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):79-87. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87 (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции**

390026, Российская Федерация,  
г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9,  
Рязанский государственный медицинский  
университет, кафедра сердечно-сосудистой,  
рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии  
и топографической анатомии,  
тел.: +7 903836-24-17,  
e-mail: Suchkov\_med@mail.ru,  
Сучков Игорь Александрович

**Сведения об авторах**

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор,  
ректор, заведующий кафедрой сердечно-сосуди-  
стой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хи-  
рургии и топографической анатомии, Рязанский  
государственный медицинский университет имени  
академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская  
Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., доцент, про-  
ректор по научной работе и инновационному раз-  
витию, профессор кафедры сердечно-сосудистой,  
рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии  
и топографической анатомии, Рязанский госу-  
дарственный медицинский университет имени  
академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская  
Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>.

Шулькин Алексей Владимирович, д.м.н., профес-  
сор кафедры фармакологии с курсом фармации  
факультета дополнительного профессионального  
образования, Рязанский государственный медицин-  
ский университет имени академика И. П. Павлова,  
г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Климентова Эмма Анатольевна, соискатель кафе-  
дры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскуляр-  
ной, оперативной хирургии и топографической  
анатомии, Рязанский государственный медицин-  
ский университет имени академика И.П. Павлова,  
г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>

Егоров Андрей Александрович д.м.н., доцент ка-  
федры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскуля-  
рной, оперативной хирургии и топографической  
анатомии, Рязанский государственный медицин-  
ский университет имени академика И.П. Павлова, г.  
Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-0768-7602>

**Информация о статье**

*Поступила 23 июля 2020 г.*

*Принята в печать 9 августа 2021 г.*

*Доступна на сайте 1 сентября 2021 г.*

**Address for correspondence**

390026, Russian Federation,  
Ryazan, Vysokovolttnaya Str., 9,  
Ryazan State Medical University,  
the Department of Cardiovascular,  
X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy,  
tel.: +7 903836-24-17,  
e-mail: Suchkov\_med@mail.ru,  
Suchkov Igor A.

**Information about the authors**

Kalinin Roman E., MD, Professor, Rector, Head of  
the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Suchkov Igor A., MD, Professor, Vice-Rector for  
Research and Innovative Development, Professor of  
the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>.

Shchul'kin Aleksey V., MD, Associate Professor of  
the Department of Pharmacology with the Course  
of Pharmacy of Continuing Professional Education  
Faculty, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University,  
Ryazan, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Klimentova Emma A., PhD, Post-Graduate Student of  
the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>

Egorov Andrey A., MD, Associate Professor of the  
Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0768-7602>

**Article history**

*Arrived: 23 July 2020*

*Accepted for publication: 9 August 2021*

*Available online: 1 September 2021*